

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-151749
(P2001-151749A)

(43)公開日 平成13年6月5日(2001.6.5)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト*(参考)
C 0 7 C 405/00	5 0 2	C 0 7 C 405/00	5 0 2 A 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5575		A 6 1 K 31/5575	4 H 0 0 6
A 6 1 P 9/00		A 6 1 P 9/00	
27/06		27/06	
43/00	1 1 2	43/00	1 1 2
審査請求 未請求 請求項の数7 OL (全 13 頁)			

(21)出願番号 特願平11-333280

(22)出願日 平成11年11月24日(1999. 11. 24)

(71)出願人 000002819

大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1号

(71)出願人 000172282

佐藤 史衛
神奈川県藤沢市鵠沼東2-1-901

(72)発明者 佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鵠沼東2-1-901

(72)発明者 田名見 亨

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(74)代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

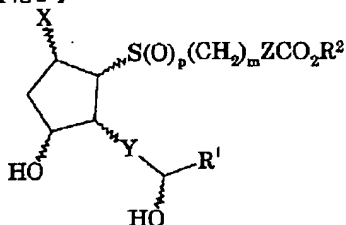
(54)【発明の名称】 プロスタグランジン誘導体

(57)【要約】

【課題】本発明の目的は、PGD₂様のアゴニスト作用、睡眠誘発作用を有する新規なPG誘導体を提供することにある。

【解決手段】式

【化1】



(式中、Xは α 又は β 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、Zはエチレン基、ビニレン基、エチニレン基、S(O)_p(CH₂)_n又はO(CH₂)_nを示し、R¹はC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₄のアルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₃₋₁₀のシクロアルキル基で置換されたC₁₋₄のアルキル基、C₅₋₁₀のアルキル基、

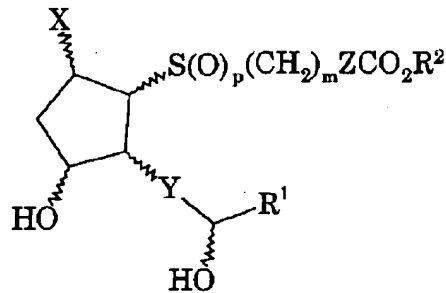
C₅₋₁₀のアルケニル基、C₅₋₁₀のアルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、R²は水素原子、C₁₋₁₀のアルキル基又はC₃₋₁₀のシクロアルキル基を示し、mは1~4の整数を示し、nは1~3の整数を示し、pは0、1又は2を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

*【化1】

*



(I)

(式中、Xは α 又は β 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、Zはエチレン基、ビニレン基、エチニレン基、S(O) $_p$ (CH $_2$) $_n$ 又はO(CH $_2$) $_n$ を示し、R 1 はC $_3$ -10のシクロアルキル基、C $_1$ -4のアルキル基で置換されたC $_3$ -10のシクロアルキル基、C $_3$ -10のシクロアルキル基で置換されたC $_1$ -4のアルキル基、C $_5$ -10のアルキル基、C $_5$ -10のアルケニル基、C $_5$ -10のアルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、R 2 は水素原子、C $_1$ -10のアルキル基又はC $_3$ -10のシクロアルキル基を示し、mは1~4の整数を示し、nは1~3の整数を示し、pは0、1又は2を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

【請求項2】式(I)において、R 1 はC $_3$ -10のシクロアルキル基、C $_1$ -4のアルキル基で置換されたC $_3$ -10のシクロアルキル基、C $_3$ -10のシクロアルキル基で置換されたC $_1$ -4のアルキル基、C $_5$ -10の分枝鎖状アルキル基、C $_5$ -10の分枝鎖状アルケニル基、C $_5$ -10の分枝鎖状アルキニル基又は架橋環式炭化水素基である請求項1に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項3】式(I)において、Xが α 又は β 置換の塩素原子または臭素原子であり、R 1 がC $_3$ -10のシクロアルキル基又はC $_3$ -10のシクロアルキル基で置換されたC $_1$ -4のアルキル基であり、R 2 は水素原子、C $_1$ -10のアルキル基である請求項1に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項4】式(I)において、Yがビニレン基である請求項1~3のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項5】式(I)において、Yがエチニレン基である請求項1~3のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項6】式(I)において、p=0である請求項1~5のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、そ

※の製薬学的に許容される塩又はその水和物。

【請求項7】請求項1~6に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物を含有することを特徴とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物に関する。

【0002】

【従来の技術】プロスタグランジン(以下PGと称する)は微量で種々の重要な生理作用を発揮することから、医薬への応用を意図して天然PGから夥しい数の誘導体の合成と生物活性の検討が行われてきており、多数の文献をはじめ、特開昭52-100446号公報、特表平2-502009号などで報告されている。このうち特表平2-502009号には、9位がハロゲンで置換された一群のPG誘導体が開示されている。また、[K-H Thierauchら、ドラッグ・オブ・ザ・フューチャー(Drug of the Future)、第17巻、第809ページ(1992年)]に、PGD $_2$ 様のアゴニスト活性を有しているPG誘導体が報告されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、PGD $_2$ 様のアゴニスト作用および睡眠誘発作用を有する新規なPG誘導体を提供することにある。

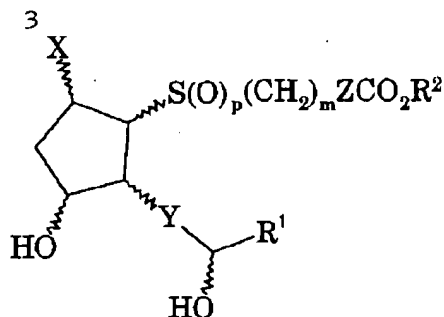
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意研究を進めた結果、下記式(I)で表される新規プロスタグランジン誘導体が、上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は、式(I)

【0006】

【化2】



(I)

(式中、Xは α 又は β 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、Zはエチレン基、ビニレン基、エチニレン基、S(O)

p (CH₂)_n又はO (CH₂)_nを示し、R¹はC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₄のアルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₃₋₁₀のシクロアルキル基で置換されたC₁₋₄のアルキル基、C₅₋₁₀のアルキル基、C₅₋₁₀のアルケニル基、C₅₋₁₀のアルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、R²は水素原子、C₁₋₁₀のアルキル基又はC₃₋₁₀のシクロアルキル基を示し、mは1~4の整数を示し、nは1~3の整数を示し、pは0、1又は2を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。また、本発明は一般式(I)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物を含有することを特徴とする医薬組成物である。

【0007】本発明においてビニレン基とは、シス又はトランスビニレン基を意味する。

【0008】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

【0009】C₃₋₁₀のシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

【0010】C₁₋₄のアルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基の例としては、メチルシクロプロピル基、メチルシクロヘキシル基、エチルシクロヘキシル基などが挙げられる。

【0011】C₃₋₁₀のシクロアルキル基で置換されたC₁₋₄のアルキル基の例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基などが挙げられる。

【0012】C₅₋₁₀のアルキル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えばペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、2-メチルヘプチル基、2-エチル

10*ルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2-プロピルヘキシル基、2, 6-ジメチルヘプチル基などが挙げられる。

【0013】C₅₋₁₀のアルケニル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基を意味し、例えば3-ペンテニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘプテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、2, 4-ジメチルペンテニル基、6-メチル-5-ヘプテニル基、2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル基などが挙げられる。

【0014】C₅₋₁₀のアルキニル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基を意味し、例えば3-ペンチニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、1-メチルペンター3-イニル基、2-メチルペンター3-イニル基、1-メチルヘキサ-3-イニル基、2-メチルヘキサ-3-イニル基などが挙げられる。

【0015】架橋環式炭化水素基の例としては、ボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ピナニル基、ツヨイル基、カルイル基、カンファニル基などが挙げられる。

【0016】R²のC₁₋₁₀のアルキル基とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。

【0017】製薬学的に許容される塩の例としては、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、テトラアルキルアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどとの塩が挙げられる。

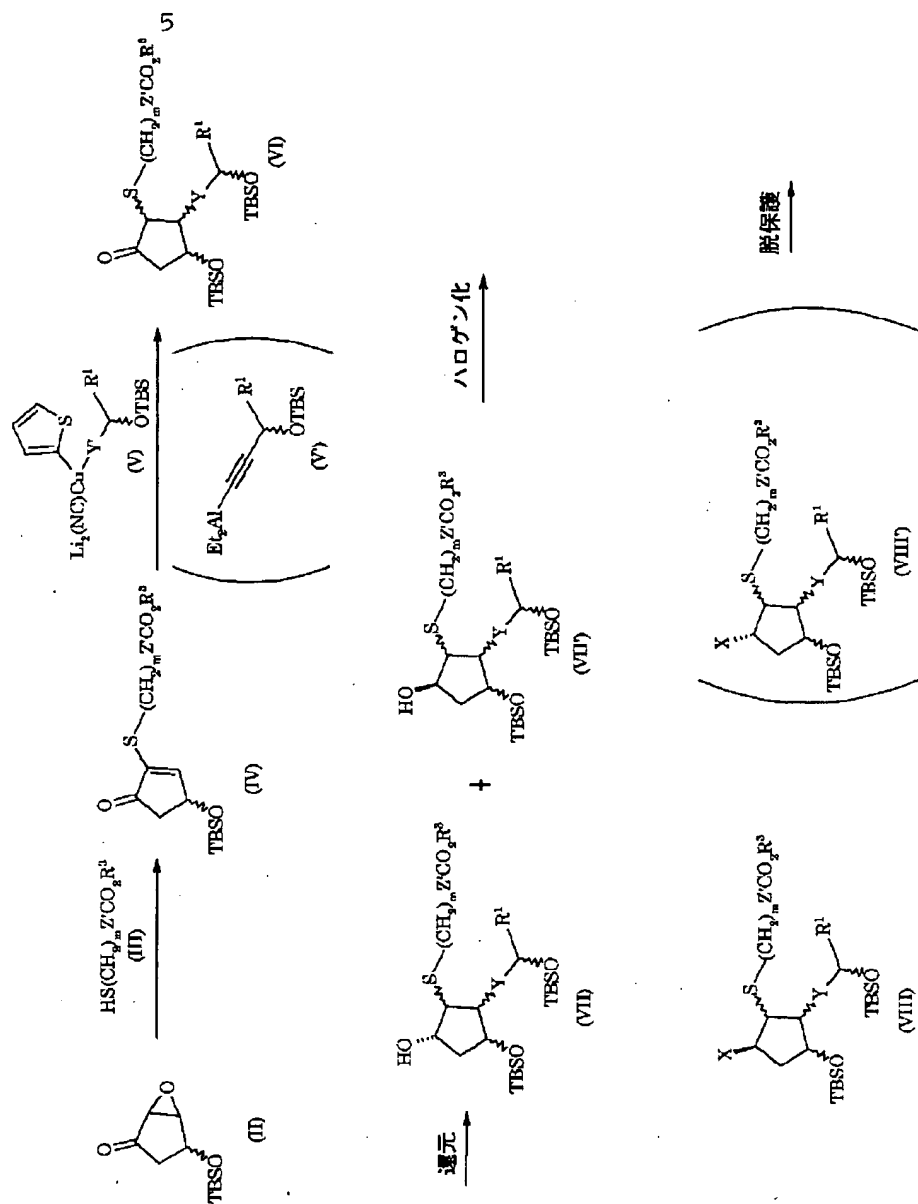
【0018】

【発明の実施の形態】式(I)の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。

【0019】

【化3】

【化4】



チレン、*n*-ヘキサンなど)中で反応させることにより式(VI)の化合物を得る。ここで、Yがエチレン基またはビニレン基の化合物(即ちYがY'である化合物)を得るには式(V)の化合物を用い-78~0℃で、Yがエチレン基の化合物を得るには式(V')の化合物を用い0~30℃で反応させる。

【0021】(3)式(VI)の化合物を水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、リチウム トリシアノボロヒドリド、リチウム トリsec-ブチルボロヒドリドなどの還元剤0.5~5当量を有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコールなど)中、-78~40℃で反応させ、式(VII)および式(VII')の化合物を得る。これらの式(VII)および式(VII')の化合物はカラムクロマトグラフィーなど通常用いられる分離法にて精製することができる。

【0022】(4)式(VII) (または式(VII'))の化合物を、例えばメタンスルホンクロリドあるいはp-トルエンスルホンクロリド1~6当量をピリジンなどの適当な溶媒中、必要に応じて0.8~6当量の4-ジメチルアミノピリジン存在下、-20~40℃でメシル化あるいはトシル化した後、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド1~16当量でクロル化し式(VIII) (または式(VIII'))の化合物(Xは塩素原子)を得る。ここでブロム化、フッ素化も通常の方法で行うことができる。例えば、ブロム化は、1~10当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルホスフィン1~10当量およびピリジン1~10当量の存在下、アセトニトリル中反応させることにより得られる。フッ素化は例えば、塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートリフロリド(DAST)5~20当量を反応させることにより得られる。

【0023】(5)式(VIII) (または式(VIII'))の化合物をフッ化水素酸、ピリジニウム ポリ(ハイドロゲンフロリド)、塩酸などを用い通常行われる条件にて、メタノール、エタノール、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒または、これらと水との混合溶媒中、水酸基の保護基であるtert-ブチルジメチルシリル基をはずし、式(I)において、ZがS(O)CH₂およびS(O)₂CH₂以外であり、かつRが水素原子以外の基である本発明に係わる式(Ia) (または式(Ia'))のPG誘導体を得る。

【0024】(6)式(Ia) (または式(Ia'))の化合物を1~6当量の塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより、本発明に係わる式(Ib) (または式(Ib'))のPG誘導体を得る。塩基としては、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどが例示され、溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

【0025】また、式(Ia) (または式(Ia'))の化合物をリン酸緩衝液、トリス-塩酸緩衝液などの緩衝液中、必要に応じて有機溶媒(アセトン、メタノール、エタノールなどの水と混和するもの)を用いて酵素と反応させることにより加水分解し、本発明に係わるPG誘導体、式(Ib) (または式(Ib'))を得る。酵素としては、微生物が生産する酵素(例えば、キャンディグ属、シュードモナス属に属する微生物が生産する酵素)、動物の臓器から調製される酵素(例えば、ブタ肝臓やブタ脾臓より調製される酵素)などであり、市販の酵素で具体例を挙げると、リパーゼVII (シグマ社製、キャンディグ属の微生物由来)、リパーゼAY (天野製薬製、キャンディグ属の微生物由来)、リパーゼPS (天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、リパーゼMF (天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、PLE (シグマ社製、ブタ肝臓より調製)、リパーゼII (シグマ社製、ブタ脾臓より調製)、リボプロテインリパーゼ(東京化成工業社製、ブタ脾臓より調製)などである。

【0026】酵素の使用量は、酵素の力価および基質[式(Ia) (または式(Ia'))の化合物]の量に応じて適宜選択すればよいが、通常は基質の0.1~20倍重量部である。反応温度は、25~50℃、好ましくは30~40℃である。

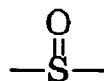
【0027】(7)式(Ia) (または式(Ia'))の化合物をメタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素水、過酢酸、*m*-クロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの酸化剤を用い、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、水あるいはこれらの混合溶媒中、-20~50℃で反応させ本発明に係わる式(Ic) (または式(Ic'))のPG誘導体を得る。

【0028】(8)式(Ic) (または式(Ic'))の化合物を上記(6)と同様に塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解、あるいは酵素と反応させる加水分解により本発明に係わる式(Id) (または式(Id'))のPG誘導体が得られる。また、式(Ib) (または式(Ib'))を用い上記(7)と同様にして酸化することによっても本発明に係わる式(Id) (または式(Id'))のPG誘導体を得ることができる。

【0029】なお、 α 鎖中のS(O)_pは、P=1のときは

【0030】

【化5】

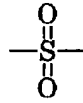


を表し、P=2のときは

【0031】

11

【化6】



を表す。

【0032】Itoらの方法(J.Pharmacol.,99,13-14 (1990))に従いウシ胎児気管由来細胞EBTr[NML-4]におけるcAMP産生促進作用を測定したところ、本発明の化合物は優れたcAMP産生促進作用を示した。

【0033】本発明の化合物は、全身的または局所的に経口または非経口的に慣用の投与剤型で投与することができる。これらは、例えば、通常の方法により製造することができる錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、*

12

*液剤、乳剤、懸濁剤等の形で経口投与することができる。静脈内投与の製剤としては、水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤、使用直前に注射溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、本発明の化合物は、 α 、 β もしくは γ -シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。更に、その水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。投与量は年齢、体重等により異なるが、成人に対し1ng~1mg/日であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

【0034】本発明に係る代表的な式(I)の化合物としては下記を挙げることができる。

【0035】

【表1】

化合物	X	Y	Z	m	p	R ¹	R ²	8位	11位	12位	15位
1	β -Br	CH ₂ CH ₂	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	t-Bu	α	α	β	α
2	α -Br	CH ₂ CH ₂	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	t-Bu	β	β	α	α
3	β -Cl	CH ₂ CH ₂	S(CH ₃) ₂	2	0	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
4	α -Cl	CH ₂ CH ₂	S(CH ₃) ₂	2	0	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
5	α -Cl	CH ₂ CH ₂	S(CH ₃) ₂	1	0	シクロヘキシルメチル	メチル	α	α	β	α
6	β -Cl	CH ₂ CH ₂	S(CH ₃) ₂	1	0	シクロヘキシルメチル	メチル	β	β	α	α
7	β -Cl	CH ₂ CH ₂	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
8	α -Cl	CH ₂ CH ₂	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
9	β -Cl	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	3	0	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
10	α -Cl	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	3	0	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
11	β -Cl	CH ₂ CH ₂	(E)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
12	α -Cl	CH ₂ CH ₂	(E)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
13	F	CH ₂ CH ₂	(Z)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
14	F	CH ₂ CH ₂	(Z)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
15	β -Cl	CH ₂ CH ₂	C≡C	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
16	α -Cl	CH ₂ CH ₂	C≡C	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
17	β -Cl	(E)CH=CH	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
18	α -Cl	(E)CH=CH	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
19	β -Cl	(E)CH=CH	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
20	α -Cl	(E)CH=CH	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α

【表2】

化合物	X	¹³ Y	Z	n	p	R ¹	R ²	8位	11位	12位	15位
21	β -Cl	(E)CH=CH	SCH ₃	4	0	(S)-2-メチルヘキシル	水素	α	α	β	α
22	α -Cl	(E)CH=CH	SCH ₃	4	0	(S)-2-メチルヘキシル	水素	β	β	α	α
23	β -Cl	(E)CH=CH	S(O)CH ₃	3	1	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
24	α -Cl	(E)CH=CH	S(O)CH ₃	3	1	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
25	β -Cl	(E)CH=CH	S(O) ₂ CH ₃	3	2	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
26	α -Cl	(E)CH=CH	S(O) ₂ CH ₃	3	2	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
27	β -Cl	(E)CH=CH	S(CH ₃) ₂	2	0	(R)-2, 6-DMHEP	メチル	α	α	β	α
28	α -Cl	(E)CH=CH	S(CH ₃) ₂	2	0	(R)-2, 6-DMHEP	メチル	β	β	α	α
29	β -Cl	(E)CH=CH	S(CH ₃) ₃	1	0	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
30	α -Cl	(E)CH=CH	S(CH ₃) ₃	1	0	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
31	β -Cl	(E)CH=CH	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	i-Pr	α	α	β	α
32	α -Cl	(E)CH=CH	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	i-Pr	β	β	α	α
33	β -Cl	(E)CH=CH	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
34	α -Cl	(E)CH=CH	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
35	β -Cl	(E)CH=CH	OCH ₃	4	0	(S)-1-Me-2-Hex	水素	α	α	β	α
36	α -Cl	(E)CH=CH	OCH ₃	4	0	(S)-1-Me-2-Hex	水素	β	β	α	α
37	α -Cl	(E)CH=CH	O(CH ₃) ₂	2	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
38	β -Cl	(E)CH=CH	O(CH ₃) ₂	2	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
39	β -Cl	(E)CH=CH	O(CH ₃) ₃	1	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
40	α -Cl	(E)CH=CH	O(CH ₃) ₃	1	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α

【表3】

化合物	X	15 Y	Z	m	p	R ¹	R ²	8位	11位	12位	16位
41	β -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
42	α -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
43	β -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	1	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
44	α -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	1	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
45	β -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	2	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
46	α -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	2	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
47	β -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
48	α -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
49	β -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	4	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
50	α -Cl	(E)CH=CH	CH ₂ CH ₃	4	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
51	α -Br	(Z)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	エチル	α	α	β	α
52	β -Br	(Z)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	エチル	β	β	α	α
53	β -Cl	(Z)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
54	α -Cl	(Z)CH=CH	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
55	β -Cl	(E)CH=CH	(E)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
56	α -Cl	(E)CH=CH	(E)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
57	β -Cl	(E)CH=CH	(Z)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
58	α -Cl	(E)CH=CH	(Z)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
59	β -Cl	(E)CH=CH	C \equiv C	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
60	α -Cl	(E)CH=CH	C \equiv C	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α

【表4】

化合物	X	¹⁷ Y	Z	m	p	R ¹	R ²	8位	11位	12位	15位
61	β -Cl	C \equiv C	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
62	α -Cl	C \equiv C	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
63	β -Cl	C \equiv C	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
64	α -Cl	C \equiv C	SCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
65	β -Cl	C \equiv C	S(O)CH ₃	3	1	シクロヘキシル	cHex	α	α	β	α
66	α -Cl	C \equiv C	S(O)CH ₃	3	1	シクロヘキシル	cHex	β	β	α	α
67	β -Cl	C \equiv C	S(O) ₂ CH ₃	3	2	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
68	α -Cl	C \equiv C	S(O) ₂ CH ₃	3	2	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
69	β -Cl	C \equiv C	S(CH ₃) ₂	2	0	(R)-2-メチルヘキシル	メチル	α	α	β	α
70	α -Cl	C \equiv C	S(CH ₃) ₂	2	0	(R)-2-メチルヘキシル	メチル	β	β	α	α
71	β -Cl	C \equiv C	S(CH ₃) ₃	1	0	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
72	α -Cl	C \equiv C	S(CH ₃) ₃	1	0	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
73	β -Cl	C \equiv C	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル	α	α	β	α
74	α -Cl	C \equiv C	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル	β	β	α	α
75	β -Cl	C \equiv C	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
76	α -Cl	C \equiv C	OCH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
77	β -Cl	C \equiv C	OCH ₃	4	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
78	α -Cl	C \equiv C	OCH ₃	4	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α
79	β -Cl	C \equiv C	O(CH ₃) ₂	2	0	シクロヘキシル	水素	α	α	β	α
80	α -Cl	C \equiv C	O(CH ₃) ₂	2	0	シクロヘキシル	水素	β	β	α	α

【表5】

化合物	19		Z	m	p	R ¹	20			
	X	Y					R ² 8位	11位	12位	15位
81	β -Cl	C=C	O(CH ₂) ₃	1	0	シクロヘキシル	水素 α	α	β	α
82	α -Cl	C=C	O(CH ₂) ₃	1	0	シクロヘキシル	水素 β	β	α	α
83	β -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル α	α	β	α
84	α -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	メチル β	β	α	α
85	β -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	1	シクロヘキシル	メチル α	α	β	α
86	α -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	1	シクロヘキシル	メチル β	β	α	α
87	β -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	2	シクロヘキシル	メチル α	α	β	α
88	α -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	2	シクロヘキシル	メチル β	β	α	α
89	β -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	2	0	シクロヘキシル	水素 α	α	β	α
90	α -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	2	0	シクロヘキシル	水素 β	β	α	α
91	β -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素 α	α	β	β
92	α -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素 β	β	α	β
93	α -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	4	0	シクロヘキシル	水素 α	α	β	α
94	β -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	4	0	シクロヘキシル	水素 β	β	α	α
95	β -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素 α	α	β	α
96	α -Cl	C=C	CH ₂ CH ₃	3	0	シクロヘキシル	水素 β	β	α	α
97	β -Cl	C=C	(E)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素 α	α	β	α
98	α -Cl	C=C	(E)CH=CH	3	0	シクロヘキシル	水素 β	β	α	α
99	β -Cl	C=C	C=C	3	0	シクロヘキシル	水素 α	α	β	α
100	α -Cl	C=C	C=C	3	0	シクロヘキシル	水素 β	β	α	α

(E)CH=CH:トランスビニル, (Z)CH=CH:シスビニル, t-Bu:tert-ブチル, i-Pr:iso-プロピル

2, 6-DMHEP:2, 6-ジメチル-5-ヘプタニル, 1-Me-2-Hex:1-メチル-2-ヘキシニル, 8位:7位炭素原子と8

位炭素原子の結合, 11位:11位炭素原子と水酸基の結合, 15位:15位炭素原子と水酸

基の結合

【発明の効果】本発明は、プロスタグランジンD₂様の
アゴニスト作用を示し、不眠症、腎疾患および虚血性心
疾患、心不全、高血圧などの循環器疾患および緑内障に
対して有用である。以下、本発明の効果を試験例および
実施例を挙げてより具体的に説明するが、本発明はこれ
らの記載によってなんら制限されるものではない。な
お、化合物の命名中、「16, 17, 18, 19, 20
-ペンタノル」の「ノル」とは、その位置の炭素鎖がな
いことを意味する。

【0036】実施例1

7-チア-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17,
18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル*50

*-PGF_{1 α} メチルエステル (化合物41) およびエ
ント-15-エピ-7-チア-9-デオキシ-9 β -クロ
ロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-1
5-シクロヘキシル-PGF_{1 α} メチルエステル (化
合物42)

(1) (1E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-
ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-
プロペン (1.12g) をジエチルエーテル (11.8
ml) の溶解し、-78℃でtert-ブチルリチウム
(1.54M、ペンタン溶液、3.57ml) を加え、
同温度にて1時間攪拌後、リチウム 2-チエニルシ
アノキユープレート (0.25M、テトラヒドロフラン溶

21

液、12.9ml)を加え、さらに同温度にて1時間攪拌の後、メチル 6-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-オキソ-5-シクロペンテン-1-イルチオ)ヘキサノエート(1.00g)のジエチルエーテル(10ml)を加え、攪拌しながら2.5時間かけて室温まで昇温した。反応液をヘキサン(35ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)の混合液に加え、水層をヘキサン抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=47:3)により精製し、7-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGE₁メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)およびエント-15-エビー-7-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGE₁メチルエステル11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)の混合物(1.22g)を得た。

【0037】¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; -0.02-0.09(s, 12H), 0.63-1.88(m, 17H), 0.88(s, 9H), 0.89 and 0.90(2s, 9H), 2.20-2.92(m, 6H), 2.31(t, J=7.5Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 3.75-3.90(m, 1H), 3.95-4.19(m, 1H), 5.37-5.73(m, 2H)

IR(neat): 2930, 2855, 1746, 1708, 1682, 1472, 1464, 1451, 1362, 1252, 1170, 1148, 1110, 1071, 1006, 970, 924, 900, 886, 837, 776, 670 cm⁻¹.

【0038】(2)(1)で得た化合物(1.22g)のテトラヒドロフラン(19.5ml)溶液に、-78℃でリチウム トリsec-ブチルボロヒドライド(1.0M、テトラヒドロフラン溶液、2.3ml)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル(50ml)と飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)の混合液に加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=9:1~3:2)で精製し、7-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)およびエント-15-エビー-7-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)の混合物(440mg)を得た。

【0039】¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) 50

22

δ ppm; 0.02, 0.03 and 0.04(4s, 12H), 0.72-1.94(m, 17H), 0.87, 0.89 and 0.90(3s, 18H), 2.08-2.36(m, 1H), 2.31(t, J=7.4Hz, 2H), 2.39-2.60(m, 3H), 2.64-2.81(m, 1H), 2.96-3.23(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.74-4.16(m, 3H), 5.28-5.66(m, 2H)

IR(neat): 3470, 2930, 2854, 1740, 1472, 1463, 1451, 1361, 1256, 1202, 1174, 1116, 1068, 1006, 971, 900, 873, 836, 776, 668 cm⁻¹.

【0040】(3)(2)で得た化合物(430mg)のピリジン(3.4ml)溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド(0.106ml)を加え、室温で3時間攪拌した。これに、トルエン(3.4ml)を加えた後、n-Bu₄NCI(1.52g)を加え、45℃で40時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(40ml)を加え、ヘキサン抽出した。得られた有機層を1N塩酸および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=49:1)により精製して、7-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)およびエント-15-エビー-7-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF_{1α}メチルエステル 11, 15-(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)の混合物(351mg)を得た。

【0041】¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.01, 0.03, 0.04 and 0.07(4s, 12H), 0.73-1.88(m, 17H), 0.87(s, 9H), 0.89 and 0.90(2s, 9H), 2.05-2.39(m, 3H), 2.31(t, J=7.5Hz, 2H), 2.55-2.75(m, 2H), 2.78-2.94(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.74-3.88(m, 1H), 4.01-4.34(m, 2H), 5.20-5.65(m, 2H)

IR(neat): 2929, 2855, 2362, 1740, 1472, 1463, 1384, 1361, 1257, 1198, 1170, 1120, 1071, 1006, 971, 900, 836, 776, 670, 408 cm⁻¹.

【0042】(4)(3)で得た化合物(341mg)

23

のメタノール(10.5ml)の溶液に濃塩酸(0.053ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水(10ml)に加え、酢酸エチル抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=7:3~1:4)により精製して、標記化合物である、7-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF_{1α}メチルエステル(87mg)およびエント-15-エ

【0043】7-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF_{1α}メチルエステル

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.83-1.94(m, 19H), 2.12-2.40(m, 5H), 2.50-2.77(m, 2H),
2.97(dd, J=9.3, 4.9Hz, 1H),
3.67(s, 3H), 3.82-3.93(m, 1

24

H), 4.05-4.33(m, 2H), 5.51-5.79(m, 2H)

IR(KBr): 3358, 2922, 2854, 2362, 1737, 1436, 1376, 1324, 1303, 1261, 1204, 1089, 1061, 1035, 1005, 962, 893, 845, 736, 700, 609, 558 cm⁻¹.

【0044】エント-15-エビ-7-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-PGF_{1α}メチルエステル

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm;
0.78-1.95(m, 19H), 2.12-2.40(m, 5H), 2.52-2.82(m, 2H),
3.00(dd, J=9.1, 4.9Hz, 1H),
3.67(s, 3H), 3.83-3.94(m, 1H), 4.03-4.33(m, 2H), 5.54-5.80(m, 2H)

IR(neat): 3400, 2924, 2853, 2366, 1740, 1676, 1632, 1450, 1262, 1203, 1175, 1084, 10066, 970, 892, 884 cm⁻¹.

フロントページの続き

(72)発明者 田中 英雄
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 小野 直哉
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 八木 慎
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 平野 仁美
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA03 DA02 DA04 MA04
NA14 ZA33 ZA36 ZA66 ZC12
4H006 AA01 AA03 AB20 UE12 UE14
UE16 UE31 UE32 UE52